



TITLE:

コリマイシンの尿路感染症における
応用製剤,力価,投与量,投与方法に
関して,及びメタンスルホン酸塩
100mg筋注治験

AUTHOR(S):

西浦, 常雄; 横山, 繁

CITATION:

西浦, 常雄 ...[et al]. コリマイシンの尿路感染症における応用製剤,力価,投与量,投与方法に
関して,及びメタンスルホン酸塩100mg筋注治験. 泌尿器科紀要 1964, 10(11): 812-821

ISSUE DATE:

1964-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112631>

RIGHT:

コリマイシンの尿路感染症における応用

製剤，力価，投与量，投与方法に関して，及び
メタンサルホン酸塩 100mg 筋注治験

都立駒込病院泌尿器科（医長：西浦常雄博士）

西 浦 常 雄
横 山 繁

COLIMYCIN (METHANESULFONATE 100 MG BASE VIAL)
IN UROLOGY

Tsuneo NISHIURA and Shigeru YOKOYAMA

From the Department of Urology, Komagome Hospital, Tokyo

(Chief: T. Nishiura, M. D.)

Intramuscular injections of colistin-methanesulfonate sodium at the doses of 66.8 mg and 133.6 mg produced effective serum concentrations for at least 6—12 hours (Fig. 1).

In the patients with renal disturbance, the blood levels were markedly higher and the urine levels were lower than normal (Fig. 1—3).

In vitro sensitivities of bacteria from genitourinary infections to 8 antibiotics were tested, and Kanamycin and Colimycin were proven to be the most useful (Fig. 4, Table 1).

Synergism between Colimycin and sulfonamide drug against *Proteus* in vitro was established (Table 4).

A significant clinical response on the treatment with Colimycin (methanesulfonate 100 mg daily intramuscular injection) was observed in 37 cases of genitourinary infections (Table 3, 5—9).

Side effects were negligible in this trial.

は じ め に

Colimycin（以後“COM”と略記）は1950年（昭和25年），小山によつて，福島県の土壌試料より分離された *Bacillus* (*Aerobacillus*) *polymyxa* var *colistinus* より得られた抗生物質で¹⁾。主として緑膿菌，大腸菌，赤痢菌，百日咳菌等のグラム陰性桿菌群に有効で，ポリミキシンと同様な抗菌力を有し，かつこのものと完全な交叉耐性が認められるが，他種抗生物質との間には認められない^{2) - 10) 14) 19) 24) 26) 27) 34)}。当初は硫酸塩として市販され，百日咳（筋注），赤痢その他の腸管感染症（内服），創感染（局所及び筋注）等に関する治験が発表されたが

（1950年～1954年頃），本剤が本邦で発見されたのにも拘らず国内ではあまり関心がもたれなかつた。

これは①丁度 PC, SM, CP, OTC, CTC, TC 等の広範囲スペクトル抗生物質の隆盛の期にあつたこと（これらと比べると COM の抗菌スペクトルは割合狭い），②当時はすべて硫酸塩で注射痛があり，頻回の注射が嫌われたこと，しかも③当時の使用量が少な過ぎて現在のような著しい効果がみられなかつたこと，④内服の場合に硫酸塩は体内の胆汁酸塩等によつて不活化され，それが薬効不足の一因となつていたこと¹¹⁾。などが原因であろうと思われる。

昭和30年(1955年)メタンスルホン酸製剤ができ、注射時の疼痛が解消され、高濃度の使用が可能となり、また胆汁酸等に対しても安定となり、薬効に確実性を増した。これに各種抗生物質耐性菌の出現という事情が適合して、イタリア、フランス等で非常な好評をえ(1956年～1958年)、次いでアメリカにおいても1958～1961年頃から高く評価され、現在では数多く使用されるに到っている。そのため漸く最近になって本邦においてもこの国産抗生物質の再評価がされるようになってきたものである。現在ではCOMに関する基礎的、臨床的文献は数多く、その有用性については広く認められつつある。

尿路感染症に対する応用は、本邦では昭和36年のわれわれの発表¹²⁾以来、泌尿器科学会、化学療法学会等で散見されるようになり、現在では尿路感染症に対する治験を述べた内外の文献^{13)～34)}も少くない。

しかし一方、この抗生物質の発展経過において、(単位力価 unit, 重量 mg), 製剤(sulfate, methanesulfonate), 投与方法, 投与量に関して混乱があり、現在においてもなお、文献参照上あるいは臨床治療上に誤解を招くおそれがあるので、methanesulfonate 100mg 筋注製剤の治験発表に追加して、これらのことについての私見を述べる次第である。

製剤に関して

COMにはsulfateとmethanesulfonateの2種の製剤が販売されている。最近殆んどmethanesulfonateが使用されているようである。最近コリマイシン研究会で規定された表示略号はsulfateはCOS, methanesulfonateはCOMである。以後このように略記する。COMはCOSに比して抗菌力が多少低下するが大した程度ではない²⁾⁹⁾¹⁰⁾。一方毒性は大幅に減少している²⁾⁹⁾¹⁰⁾。また注射時の疼痛もない。各種沈澱剤に対する反応性の欠除は、内服した場合に胆汁などによつて不活化されるのを防ぐものと思われ、また拡散がよくなったことは臓器滲透性に秀れるものと考えられている⁷⁾³⁵⁾。我々の経験では血中濃度を同一人について比較すると、COMの方が顕著な最高血中濃度がえられている(後述)

従来本邦では“コリスチン”はsulfate(COS), “コ

リマイシンS”がmethanesulfonate(COM)というように呼称され、甚々間違えやすい。米国ではsulfate(COS)がColy-mycin S, methanesulfonate(COM)がColy-mycin Mと商品名が付けられている。これらの内外の呼び方が早く統一されないと誤解のもとになるものである。

なお文献上ではCOMはColistin, Colimycin, Colymycin(米), Coly-mycin(米), Colomycin(英), Colimycine(仏), Colimicina(伊)等と記載されているのがみられる。

単位について

COSの時代及びCOMが作られてからも単位力価が用いられていた。しかし最近重量(mg base 力価)で表わすようになってきているが、これはわれわれが以前から主張してきたことである。これはCOMの投与量を力価単位で表現して、例えば300万単位と言うと、非常に大量を使用しているという錯覚を起させるが、これを他の抗生物質のように重量力価で表現すると、100mg(base 力価換算)となり、他種抗生物質と比較してむしろ少なすぎる位であるという印象を受けること、また外国の文献はmgで記述していることが多いので本邦文献もmg力価にしないと比較し難いということなどの理由による。

しかし現在まではCOMの力価の換算率が著しく変転しているので外国文献参照上細心の注意が必要となる。純コリマイシン塩基は30,000 units/mgの力価を有するように選定されてあるが、現在までの製剤はCOSでは18,000 units/mg～20,000 units/mgの力価のもの、COMでは11,500 units/mg～12,500 units/mgの力価のもの等があり、常にその換算に留意せねばならず、色々と混乱が免れなかつた。しかし今後の製剤はCOMもCOSもすべてコリスチン塩基(Colistin base)として重量で表示することになり、“30,000 unit/mg base”で換算されるので、今後は他種抗生物質と同様にすべてmgてによつて表示されることとなるであろう。

われわれが今回100mg製剤の小数例の治験を敢て発表したということは、今後統一される力価による治験、ということに意味があるものと信じている。

なお本稿においては文献等で従来の単位力価記載による資料はすべて30,000units=1mgという換算で重量力価にして記載した。

投与方法について

COMは従来Polymyxinと同様に内服によつては

略々吸収されないものとされ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾、胃腸管感染症には径口的に内服製剤が投与されるが一般感染症、尿路感染症等血中濃度の必要なものには筋注製剤を用いる必要がある。従来の治験の中には屢々誤つて一般感染症や尿路感染症に内服せしめて効果を期待するものが散見されている。しかし極く最近のわれわれの経験によると高単位（1回 500mg 内服）を使用すると有効血中濃度が得られることが判明した³⁶⁾ 従つて COM 内服による一般感染症の治療は今後の追試に負うものである。

創や瘻孔における縁菌感染等に COM の局所応用が甚々有効な場合が少くない。これらの場合 0.3 mg/cc²⁷⁾²⁸⁾、0.5~1 mg/cc³⁴⁾、2mg/cc²⁸⁾ 等の濃度で用いられている。腎盂洗浄、膀胱洗浄にも必要に応じて使用することができるが、その他耳管洗浄、気道吸入撒布、胸膜腔内、腹腔内注入、硬膜内注入、軟膏、坐薬、手術創内撒布等に応用されている。腸管手術の術前処置としての内服にも有用である。

投与量について

初期における筋注の投与量はせいぜい50万単位の投与量であつた。現在の COM では50万単位は力価計算では約 16mg にすぎない。他の薬剤、例えば Chloramphenicol などでは普通 1,000~2,000 mg が用いられていることや、COM の諸種細菌に対する抗菌力、血中濃度、尿中排泄濃度などから推論するとあまりにも少なすぎるように考えられる。前報²⁸⁾においては、われわれはその当時としては相当大量と考えられる 66.8mg base 力価、及び 133.6mg base 力価の筋注を行い、その治験を報告した。その結果本剤の有用性を確かめ、その成績から検討すると、外来患者で1日1回 66.8mg の筋注では、症例によつては投与量が多少少ないのではないかと考えられる場合があつた。そこで今回は COM 100mg (300万単位) 製剤（試作剤）について、主として1日1回筋注の臨床治験を検討したものである。

血中濃度及び尿中排泄状況

COM 1回筋注時の血中濃度の推移は図1の如くである。すなわち methanesulfonate 66.8mg (200万単位) の筋注では1時間で 3.8mcg/cc に達し、6時間で約 1.2mcg/cc を保ち、12時間値 0.3mcg/cc、24時間で認められなくなる（3例の平均値）これに対して 133.6mg (400万単位) 筋注では1時間で 8.3mcg/cc、6時間でなお 3.3mcg/cc、12時間で 1.0mcg/cc を保ち、24時間で認められない。これらの値は Wright & Welch¹⁰⁾ の成績と略々一致するようである。これら

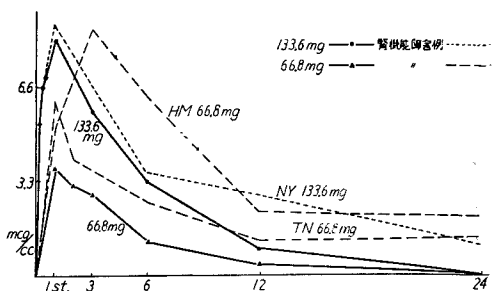


図1 COM 1回筋注時の血中濃度。

より低い量等の投与による血中濃度の報告⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾²⁴⁾²⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾は、これらに比較して量相当より比較的高いと思われる値が示されている。検定菌は NIHJ Coli 菌を使用、培地は COM 重層用培地を用い、血清は 56°C、30分、尿は 60°C 5分加温非働性として、重層法で行つた。

133.6mg を筋注して、10分、20分、30分と初期の血中濃度を細かく追跡してみると、5.3、6.6、7.0mcg/cc と、すでに10分後より急激な上昇が始まつている。これらからみると、最高値は1時間前後に存在するものようである（図1）

腎機能障害のある患者では、一般に尿中からの排泄が遅れ、血中濃度は正常例より高くなり、長く持続して、24後間に至るも相当の濃度で認められている（図1、図2）

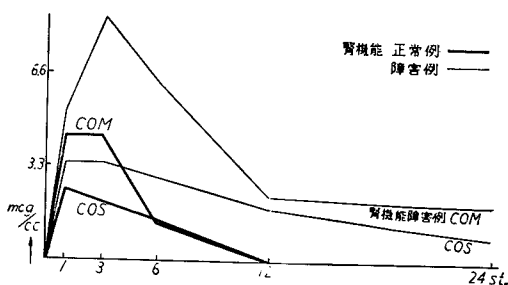
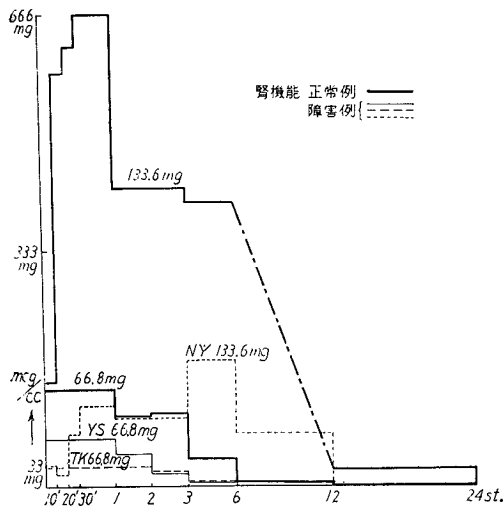


図2 血中濃度

硫酸塩 (COS) とメタスルホン酸塩 (COM) の比較 (同一患者についてそれぞれの 6.8mg 筋注)。

コリマイシンの COS と COM を同一人について比較検討してみると、図2の如くなる。すなわち COM の方が速やかに吸収されて、高い血中濃度を保つようである。

尿中排泄濃度を検討すると、図3の如く、COM 133.6mg 筋注で30分より1時間までの間の尿中平均排泄濃度は実に 666mcg/cc が得られている。3時間まで、6時間までの値はそれぞれ 420、400mcg/cc である。66.8mg 筋注下では1時間までの平均濃度は 136


 図3 COM 1回筋注時の
尿中排泄濃度

mcg/cc, 6時間以内は 39 mcg/cc, 12時間までは 3 mcg/cc 以上となつている。腎機能不全例についてみると、一般に尿中濃度は低下しているが、後になつても正常例に比して著明に高い値が得られるという傾向はない。すなわち腎不全例では血中濃度は高くなるが、尿中濃度は正常例よりずつと低くなつていく。

以上の成績から COM の投与量、投与間隔を考察すると、100 mg を12時間毎に1日2回、あるいは重症例には100 mg を8時間毎に1日3回投与するのが適当と思われるが、腎不全例では意外に高濃度を呈し、また著明な蓄積効果の可能性があるため、あまり高単位の投与は危険ではないかと考えられる。殊に尿路感染症では腎不全例が多いので、この点充分な注意が必要であらう。

尿中分離菌の COM に対する 感受性の一般的傾向

尿路感染症はいろいろ複雑な要因のために、臨床細菌検査の結果と、その臨床効果とは必ずしも平行するものとは限らない。これらの点に関してはすでにわれわれは私見の一端を述べている³⁹⁾ところであるが、尿中より得られた細菌について *in vitro* で検討した結果を記述すると以下の如くである。尿中より分離した96株の各種薬剤に対する感受性を画線平板法で測定すると表1、図4なる。一般に尿中より得られる細菌に対してはサ剤、PCには高度の耐性を示す株が多く、次に SM, CP, TC に対しても比較的多くの耐性菌株が認められている。これに対して割合耐性株が少く感受性株の多いのは COM と KM であつた。これらの結

表1 尿中細菌の各種薬剤に対する感受性。

MIC mcg/cc	C O M	サ ル フ 剤	PC *	SM	KM	CP	O T C	EM
0 ~1.06	20	4	7	10	33	6	15	11
1.06~3.12	15	3	8	11	10	8	7	5
3.12~6.25	13	2	0	8	12	16	5	8
6.25~12.5	6	0	2	4	2	9	1	12
12.5~25	4	0	3	6	11	4	7	3
25 ~50	2	1	19	12	11	15	15	18
50 ~	36	86	57	45	17	38	46	39

* PC 濃度 : unit/cc 計96株

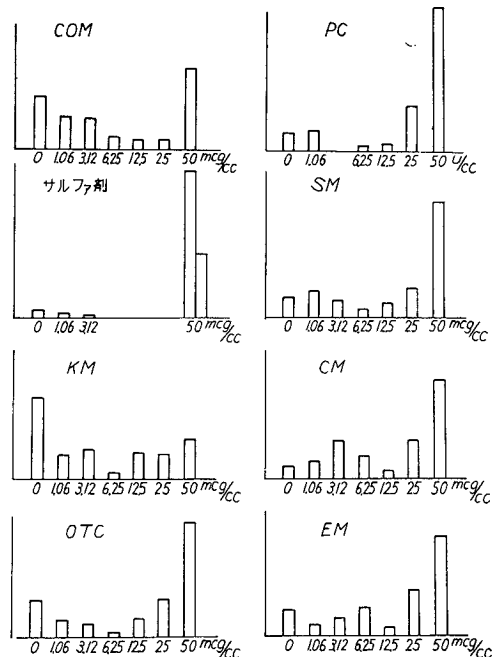


図4 尿路感染症菌の薬剤感受性。

果は前回の成績²⁸⁾と略々同様である。ただ COM に対する耐性は前回の場合と比較すると、多少の変動がみられ、耐性株が若干増加していることが認められた。しかしこれはただ単に尿中より無選択に得られた総菌株数を対象として前回と今回の成績を比較しただけであつて、同一菌種について検討したものではない。

菌種別に尿中細菌の COM に対する感受性を示したものが表2である。種々の事情で細菌の種類や株数が少くなり、特に *Pseudomonas* についての検討が行い得なかつたのが残念である。やはり Gram 陰性桿菌 (*Proteus* 以外) には感受性が高いが、Gram 陽性球菌には耐性のものが多い。

表2 尿中細菌の COM に対する感受性.

MIC mcg/cc	0 }	1.06 }	3.12 }	6.25 }	12.5 }	25 }	50 }	計
菌種	1.06							
E. coli	7	5	4				9	25
Klebsiella	1	5	3	1			2	12
Citrobacter	1	2	1				2	6
Providentia		1		1	2		2	6
Achromo- bacter	2		1					3
Proteus					1	1	4	6
Gram posi- tive cocci				2	1	1	13	17
Gram nega- tive rods	9	2	4	2			4	21
計	20	15	13	6	4	2	36	96

COM は *Proteus* 群に対しては無効であるが、Meleney²⁷⁾ は *Proteus* の培養汚液を加えると *Pseudomonas* に対する COM の最少発育阻止濃度が上昇することを記述している。最近 Polymyxin B や COM と Sulfa 剤との併用が *Proteus* に対して著しく相乗効果を示すといわれている^{40)~42)}。そこでわれわれはまず *Proteus* 感染例とは限らず Sulfa 剤併用投与を検討してみた。しかし単独投与と比較して特に積極的に併用投与を支持する結果は得られなかつた(表3)。またこの群の中に *Proteus* 感染例は認められなかつた。

しかし *in vitro* の実験では *Proteus* に対して明かに COM 単独よりも Sulfa 剤との併用効果が顕著に認められた(表4) すなわち尿路感染症より得られた *Proteus* 10株について検討するに、これらの株はすべて COM に対して 500mcg/cc に耐性であった。

表3 COM+サ剤併用例 (COM 100mg+Sulfamethizole 1g/日).

症例	年令	性	COM+ サ剤投与	感 染 菌	効 果			判 定	診 断
					培 養	症 状	尿所見		
1	62	♂	4日	E. coli	—	消	清 澄	有	膀 胱 炎
2	34	♀	5日	Gram neg. rods	—	消	清 澄	有	膀 胱 炎
3	37	♀	5日	Gram neg. rods	—	消	清 澄	有	膀 胱 炎
4	20	♀	3日	Klebsiella	—	消	清 澄	有	膀 胱 炎
5	60	♂	10日	E. coli, Staph. epi.	Proteus	不	不	無	神經因性膀胱機能障害
6	22	♀	2日	Staph. epi.	+	不	不	無	膀 胱 炎

表4 Proteus に対する COM+サ剤併用効果.

[illegible]

しかし Sulfa 剤に対しては 7 株が 300mcg/cc 以下に感性であり、これらの 7 株は COM と Sulfa 剤の両者を含む培地では、それぞれ 25mcg/cc を含む培地以下で増殖が阻止された。一方 3 株は Sulfa 剤に対して 500mcg/cc 以上に増殖し得た。このように *Proteus* で Sulfa 剤に対し多少でも感受性を有する株では Sulfa 剤と COM との併用によつて顕著な併用効果が見られた。石田等⁴³⁾はこの相乗効果は COM も Sulfa 剤もその最少阻止濃度の 1/100 の組合せで *Proteus* に阻止作用を示すという。*Proteus* 以外の尿路感染症 20 株についても同様な実験を行つてみたが、殆んどすべて COM に感性であり、Sulfa 剤との併用効果は確認し得なかつた。このような *in vitro* の実験成績をもとにして *Proteus* 尿路感染症に COM と Sulfa 剤との併用投与効果を臨床的に観察中であるが、現在まだ症例が少く次の機会に譲る。なお *Proteus* に対しては、現在われわれはなお KM, Nalidixic acid 等の強力な武器を有しているわけである。

臨床効果 (100mg 筋注)

尿路感染症には尿路の生理に関連して異物や腫瘍、奇形、狭窄など尿流通過障害等の因子が関係して甚々複雑であるので、薬剤の効果を検討するには慎重でなければならぬ。何例中何例が有効で、有効率何%というわけには行かない。われわれは対象症例を急性膀胱炎を中心とする機械的機能的因子の関与することの少い単純な尿路感染症とその他のものとの 2 群に分けて観察するのが妥当と思つた。なお COM は 100 mg 製剤(methane sulfonate)を 1 日 1 回筋注、連日投与を原則とした。

まず最も簡単な尿路感染症である急性膀胱炎では 8 例中 7 例に有効、1 例に無効と判定された(表 5) 無効例の尿路感染菌は *Staphylococcus* で、COM の抗菌スペクトルからみて無効も止むを得ないが、しかし他の 1 例では有効と判定されている。

腎盂炎 15 例では、*Pseudomonas* 感染例には有効であつたが、*Proteus* 群にはやはり難治であつた(表 6)

複雑な尿路感染症では 13 例中無効 5 例を数えるが(表 7)、このような症例における効果の判定には尿路障

表 5 急性膀胱炎 (COM 100mg)。

症 例	年 令	性	COM 投 与 前	COM 投与法	感 染 菌	効 果			判 定
						培 養	症 状	尿所見	
1	33	♀	—	4日	<i>E. coli</i>	—	消	清 澄	有
2	73	♀	サ 剤	9日	<i>E. coli</i>	—	消	清 澄	有
3	51	♀	—	6日	<i>E. coli</i>	—	消	清 澄	有
4	37	♀	—	5日	<i>E. coli</i>	—	消	清 澄	有
5	37	♀	サ 剤	2日	?	/	消	清 澄	有
6	52	♀	—	2日	?	/	消	清 澄	有
7	22	♀	—	3日	<i>Staph. epidermidis</i>	—	改	改	有
8	34	♀	—	3日	<i>Staph. epidermidis</i>	+	不 変	不 変	無

表 6 腎盂炎 (COM 100mg)。

症 例	年 令	性	COM 投与前	COM 投与法	感 染 菌	培 養	効 果		
							症 状	尿所見	判 定
1	20	♀	—	8日	<i>E. coli</i>	—	消	改	有
2	48	♂	—	12日	<i>Pseudomonas</i>	—	消	改	有
3	54	♀	—	12日	<i>Proteus</i> , <i>Staph.</i>	+	消	稍 有	稍 有
4	60	♂	C P	13日	<i>Proteus</i>	+	消	稍 改	稍 有
5	33	♀	—	13日	<i>Rettingerella</i>	+	不	不	無

表7 その他の尿路感染症 (COM 100mg).

症 例 年 令	性	原 因 疾 患	COM 投与前	COM 投与法	感 染 菌	効 果			判 定	
						培 養	症 状	尿所見		
1	37	♀	膀胱周囲炎	サ 剂	5日	E. coli	—	改	改	有
2	70	♂	神經因性 膀胱機能障害	C P	10日	Citrobacter Staph.	— +	輕 快	改	有
3	62	♀	膀胱腫瘍	C P	12日	Citrobacter	—	—	改	有
4	58	♀	神經因性 膀胱機能障害	C P K P	8日	Citrobacter	+	不 変	不 変	無
5	24	♀	子宮内膜炎 尿道膀胱炎	サ 剂	8日	Klebsiella	—	輕 快	稍 改	稍 有
6	75	♂	前立腺癌	サ 剂	10日	Klebsiella	+	不 変	不 変	無
7	67	♂	前立腺肥大症術後	C P	10日	Pseudomonas	—	輕 快	改	有
8	69	♂	前立腺肥大症術後	K M	11日	Pseudomonas	+	不	不	無
9	29	♂	右尿管狭窄 右腎盂炎	サ 剂	8日	Pseudomonas	+	改	改	有
10	60	♂	神經因性 膀胱機能障害	C P	13日	Proteus	+	輕 快	改	稍 有
11	23	♀	萎縮膀胱後 形成手術	S M	9日	Strept.	+	不	不	無
12	81	♂	膀胱異物	サ 剂	15日	Strept. Staph.	+	不	不	無
13	31	♀	膀胱白板症	サ 剂	5日	Gram neg. rods	—	改	改	有

害等の種々な因子を考慮に入れなければならない、すべてを化学療法剤の責に帰することはできない。しかし一般に COM の抗菌スペクトラムで有効と思われる細菌による尿路感染症では臨床的効果が期待され、特に Pseudomonas 感染の難治症例にも相当な効果が認められたことは意義が深い。

手術に際して感染予防の目的で術後投与を行ったものは、いずれも所期の目的を達している(表8) 最近では大きな手術の際には創内撒布の抗生物質の中に必ず COM を混入している。

以上31例 (Sulfa 剤併用治験を加えると臨床例は37

表8 手術後感染予防 (COM 100mg).

症 例 年 令	性	併用 薬剤	COM 投与法	効 果			手 術 (診 断)
				症 状	尿所見	判定	
136	♀	C P	10日	良	改	有	右腎切石術 (右腎結石)
247	♂	S M	12日	良	改	有	右腎摘除術 (右結核性膿腎症)
335	♂	C P	6日	良	改	有	右腎摘除術 (本態性腎出血)
433	♂	C P	7日	良	改	有	睪丸摘除, リンパ 腺廓清術(睪丸奇形腫)
524	♂	P C S M	8日	良	改	有	右尿管切石術 (右尿管結石)

例) について相当の臨床効果を得ることができたが、これらは無選択に投与した対象であり、あるいは尿路障害を合併して他の抗生物質には難治な症例に投与した治験であるので、これらを総合して有効率を算定しても無意味である。

これらの症例の尿路感染菌の各菌種別に、尿培養検査上の菌の消長を調べると、やはり E. coli を始めとする Gram 陰性桿菌の消失率は高く、Proteus, Sta-

表9 細菌学的検討 (各菌種別, 投与後培養 neg/pos).

	膀胱炎	腎盂炎	複雑な 尿路感 染症	計	細菌 消失率 %
E. coli	5/0	1/0	2/0	8/0	100
Rettgerella		0/1		0/1	0
Citrobacter			2/1	2/1	66
Klebsiella		1/0	1/0	2/0	100
Pseudomonas		1/0	1/1	2/1	66
Proteus		0/2	0/1	0/3	0
Staphylococcus	1/1	0/1	2/2	4/3	57
Streptococcus			0/2	0/2	0
Gram neg. rods			1/0	3/0	100
投与前総菌株 投与後総菌株	9/1	7/4	16/7	32/9	60

phyllococcus などには無効のようである(表9)

尿路感染症に COM を応用した文献は最近では数多くみられる^{13)~34)}。その各々是对象や治験方法等種々であり、得られた効果を比較しても意味がない。しかしいずれの著者も各種抗生物質投与に抵抗した Gram 陰性桿菌感染症 (Proteus を除く) に有効なことを認め、特に Pseudomonas 感染に対する効果は従来認められるなかつたものであり、今後が期待されている。しかしこれらの中には投与初期には菌の消失、症状の軽快等がみられても、後に再発、あるいは COM が抗菌力を有しない菌の発生等を来すものが少なくない。これらは尿路障害因子の未解決あるいは投与量の過少によるものとも思われる。投与量は1日量として 80~150mg を 3~4 回(8~6 時間毎)に分けて筋注されているものが多い。今回われわれは1日量として 100mg を1日1回筋注という外来治療的な治験を行つたが、前回の経験も合せて、入院患者や難治症例には 100mg を 12 時間毎に投与した方がよいと考えているが、投与間隔、投与量、投与期間等に関してなお今後の問題がある。

副 作 用

COM は Polymyxin そのものではないかと論争された^{44) 45)}位に抗菌スペクトルは類似しているが、臨床的には腎障害が極めて少いという点が異つている^{27) 34)}。COM (methanesulfonate) の副作用に関しては殆ど報告者は、注射痛もなく、negligible と述べている。ただ軽度の neurotoxicity として極く一過性の口の廻りのシビレ感が屢々記載されている^{14) 17) 24) 34)}。これらで使用されている常用投与量は 50~120mg/日である。Blaustein³⁷⁾ は COM 166.3mg を毎日 4 回ずつ 5 日間筋注した 10 名に、血球数、各種血液化学検査所見(肝、腎機能等)、尿検査所見等で異常がみとめられなかつたという。なお他種抗生物質と異つて、経口投与を行つても Candida が生えないという点に注目しているものもある^{3) 21)}が、COM はある種の Candida にも抗菌力が認められている⁹⁾。

COM 100mg 筋注例の副作用としては、悪心、眩暈感、口唇のシビレ感、一時的頻尿等が 4~5 例に認められたが一時的なものであつた。注射部位の疼痛が SM などに比して多少強いと訴えるものもあるが殆どものは同等以下と述べている。山本等⁴⁶⁾の経験によれば 66.8mg 筋注 5 名では全然副作用なく、133.6mg 筋注 5 名にも同様に副作用はなかつた。200mg 筋注 5 名では、中 2 名に軽い一時的めまい感があつたが、血圧及び眼底血圧は全然低下していなかつたとい

う。

なお腎障害を検討する目的で 10 例において、COM 投与後の尿素窒素を測定したが、いずれも正常範囲を出るものはなかつた。しかし Wolinsky 等⁴⁷⁾は超大量投与(250mg×4/日; 体重 1kg 当り 23mg/日)や腎機能障害例(100mg×2/日; 体重 1kg 当り 3.1mg/日, 75mg×3/日; 体重 1kg 当り 3.1mg/日, 75mg×4/日; 体重 1kg 当り 4.8mg/日)に運動失調及び血中尿素窒素値上昇を認めている。これらは幸いに投薬中止で正常に復帰しているが、このことはわれわれの腎不全者の血中濃度曲線からも想像されることである。腎機能障害者に大量投与する際には充分注意が必要であるが、このことに関してはさらに多数の詳細な追試が必要である。

お わ り に

以上 COM 筋注時の血中濃度、臨床細菌学的検討、さらに臨床治験として COM 100mg 筋注製剤 1 日 1 回連日投与の治験について述べたが、すでに述べた 1 回 66.8mg 筋注の場合と比較して特に忌むべき副作用もなく、その効果はますます顕著と思われた。

なお COM 使用に当つて混乱の起らないように力価、製剤、投与方法、投与量等に関する私見を附記した。

はじめに述べたように COM はいらいろの理由で今までとかく一般化されていない印象を与えている。しかし各薬剤に耐性菌の発現の顕著な現在ではかえつてその有用性を増していると思われ、また緑膿菌感染症に対する効果では従来経験されなかつたものである。腸内細菌による感染が多い尿路感染症では殊に有用であろう。適応を選び、充分な使用量を用いれば、優秀な効果が期待されるものと考えている。

(本稿の要旨は昭和 37 年 10 月日本化学療法学会東日本支部第 9 回総会及び昭和 38 年 10 月日本化学療法学会東日本支部第 10 回総会において発表した。)

文 献

- 1) 小山康夫, 黒沢秋雄, 土屋厚, 高久田金助
土壌有芽細菌の生産する 1 新抗菌性物質 CO-LISTIN に就いて. J. Antibiotics (Tokyo),
3 : 457, 1950.
- 2) Chabbert, Y.: Alcune osservazioni sull'

- attività in vitro della colimicina. *Minerva med.*, **49** : 4483, 1958.
- 3) Epstein, M. : *Aerobacter aerogenes* bacteremia : Control of a lethal complication. *J. Urol.*, **91** : 600, 1964.
 - 4) Forni, P. V. e Guidetti, E. : Colimicina: studio tossicologico, fisiopatologico e microbiologico dell'antibiotico. *Minerva med.*, **47** : (suppl. 77), 823, 1956. cit. f. Hall.
 - 5) Forni, P. V. : Superinfezioni micetiche da antibiotici. Attività della colimicina e di altri antibiotici nelle candidosi. *Minerva med.*, **47** : (suppl. 77), 828, 1956. cit. f. Hall.
 - 6) Hirsch, H. A., Mc Carthy, C. G. and Finlands, M. : Polymyxin B and Colistin : Activity, resistance and crossresistance in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **103** : 338, 1960.
 - 7) 小山康夫, 黒沢秋雄 : Colimycin メタンスルホン酸誘導体の生体内に於ける抗菌性に就て. *東医新誌*, **77** : 355, 1960.
 - 8) Meleney, F. L. : Further clinical and laboratory experiences with Coly-Mycin (Colistin) : with particular reference to the synergism or antagonism between coly-mycin and certain other antibiotics. *Ann. Surg.*, **157** : 115, 1963.
 - 9) Schwartz, B. S., Warren, M. R., Barkley, F. A. and Landis, L. : Microbiological and pharmacological studies of colistin sulfate and sodium colistinmethanesulfonate. *Antibiotics Annual*, 1959—1960, p. 41, (New York), 1960.
 - 10) Wright, W. W. and Welch, H. : Chemical, biological and clinical observations on colistin. *Antibiotics Annual*, 1959—1960, p. 61, (New York), 1960.
 - 11) 木村由勝 : 抗生物質 Colistin の検討. *J. Antibiotics*, (Tokyo), **10** : (6), 255, 1957.
 - 12) 西浦常雄, 横山繁 : コリマイシンの泌尿器科領域における応用. *Chemotherapy*, (Tokyo), **IX**, 446, 1961.
 - 13) Aboulker, P. et Lassner, J. : La colimicine dans le traitement des infections urinaires. *Presse méd.*, **66** : 1792, 1958.
 - 14) Carroll, G. and Malette, W. F. : The use of colymycin in chronic urinary infections due to *pseudomonas aeruginosa*. *J. Urol.*, **85** : 86, 1961.
 - 15) Chiaudano, C., Favro, P. G. e Rizzello, N. : La colimicina e la sua associazione con penicillina nelle affezioni urologiche. *Minerva med.*, **49** : 4536, 1958.
 - 16) Dellepiane, G. : La colimicina nella terapia ostetrica e ginecologica. *Minerva med.*, **49** : 4488, 1958.
 - 17) Edgar, W. M. and Dickinson, K. M. : A trial of colistin methane sulphonate in urinary infection with *pseudomonas pyocyanea*. *Lancet*, 1962, ii : 739.
 - 18) Hall, J. W. : Colistin : Analysis of a new antibiotic in 44 cases of systemic gram-negative bacterial infection. *Am. J. Med. Sci.*, **240** : 561, 1960.
 - 19) Hughes, P. D. : Colomycin in the treatment of urinary infection. *Brit. J. Urol.*, **35** : 109, 1963.
 - 20) Lino, E. e Vecchioni, M. : La colimicina: antibiotico d'attacco in urologia. *Minerva med.*, **49** : 4535, 1958.
 - 21) Marsden, H. B. and Hyde, W. A. : Colistin methane sulphonate in childhood infections. *Lancet*, 1962, ii : 740.
 - 22) Martin, R., Sureau, B., Chabbert, Y., Martin, L. et Hutinel, B. : La colimicine. *Rev. méd. franc.*, **40** : 161, 1959.
 - 23) Massano, A. e Monticelli, S. : Il trattamento con colimicina e colimicin-penicillina delle affezioni urologiche e delle complicazioni postoperatorie in ginecologia ed ostetricia. *Minerva med.*, **49** : 4524, 1958.
 - 24) McCabe, W. R., Jackson, G. G. and Kozij, V. M. : Clinical and laboratory observations on the use of colistin in infections by gram-negative bacilli. *Antibiotics Annual*, 1959—1960, p. 80, (New York), 1960.
 - 25) McCabe, W. R. and Jackson, G. G. : Treatment of chronic pyelonephritis. III

- Comparison of several drugs combined and one member of the combination, Colistin. *Am. J. Med. Sci.*, **240** : 754, 1960.
- 26) McMillan, M., Price, T. M. L., Mac Laren, D. M. and Scott, G. W. : *Pseudomonas pyocyanea* infection treated with colistin methane sulphonate. *Lancet*, 1962, ii : 737.
 - 27) Meleney, F. L. and Prout, G. R. : Some laboratory and clinical observations on coly-mycin (colistin) with particular reference to pseudomonas infections. *Surg. Gynec. Obstet.*, **112** : 211, 1961.
 - 28) 西浦常雄, 横山繁 : 泌尿器科領域におけるコリマイシン (メタンスルホン酸塩) の使用経験. *新薬と臨床*, **11** : 549, 1962.
 - 29) Petersdorf, R. G. and Hook, E. W. : The use of colistin in the treatment of infections of the urinary tract. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **107** : 133, 1960.
 - 30) Prolo, C. : La colimicina nel trattamento delle uretriti non gonococciche. *Minerva med.*, **49** : 4537, 1958.
 - 31) Robecchi, M. e Favro, P. G. : Un nuovo antibiotico : la colimicina, nella cura delle infezioni urologiche. *Minerva med.*, **47** : (Suppl. 77), 855, 1956. cit. f. Hall.
 - 32) Schöenberg, H. : Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antibiotikum Colistin. *Dtsch. med. Wschr.*, **85** : 1714, 1960.
 - 33) 杉村克治, 中島純子 : メタンスルホン酸コリスチンナトリウム (コリマイシン) の泌尿器科的応用. *泌尿紀要*, **9** : 472, 1963.
 - 34) Yow, E. M., Tau, E., Shane, L., Schonfeld, S. and abu-Nassar, H. : Colistin (Coly-Mycin) in resistant bacterial infections. *Arch. intern. med.*, **108** : 664, 1961.
 - 35) 東海林純一, 浜田雅, 渡辺純江, 千葉勝一, 黒沢秋雄, 小山康夫 : Colistin sodium methanesulfonate の諸性状について. *J. Antibiotics*, (Tokyo), **12** : (5), 365, 1959.
 - 36) 西浦常雄, 田原達雄, 河田幸道, 横山繁 : コリマイシン内服の血中濃度, 尿中排泄濃度及び臨床効果について (39年6月第12回日本化
 - 学療法学会発表) 治療, 印刷中.
 - 37) Blaustein, A. : Studies on sodium colistinmethanesulfonate, including a comparative study of its effect on gram-negative organisms. *Antibiotics Annual*, 1959—1960, p. 75, (New York), 1960.
 - 38) Guassardo, G. : La colimicina in pediatria. *Minerva med.*, **49** : 4494, 1958.
 - 39) 西浦常雄, 横山繁 : 尿路感染症の特異性と臨床細菌検査. *日泌尿会誌*, **54** : 989, 1963.
 - 40) Herman, L. G. : Antibiotic sensitivity using pretreated plates. II. A demonstration of inhibitory activity with a low level combination of a sulfonamide and polymyxin B against proteus species. *Antibiotics Annual*, 1958—1959, p. 836, (New York), 1959.
 - 41) Herman, L. G. : Antibiotic sensitivity testing using pretreated agar plates. III. Inhibition of proteus species with a combination of sulfathiazole and colistimethate sodium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1961, p. 943, American Society for Microbiology, (Detroit), 1961.
 - 42) Russell, F. E. : Synergism between sulphaamide drugs and antibiotics of the polymyxin group against *Proteus* sp. in vitro. *J. clin. Path.*, **16** : 362, 1963.
 - 43) 石田名香雄, 小野沢陽藏 : *Proteus* 菌に対するサルファ剤とコリスチンの併用効果. *日伝病会誌*, **37** : 426, 1964.
 - 44) Stewart, G. T. : Colistin and polymyxin. *Lancet*, 1962, i : 326.
 - 45) Cuthbert, M. F. : Colistin and polymyxin. *Lancet*, 1962, i : 383.
 - 46) 山本由記雄, 吉川浩子, 加藤美智子, 樋川豊子 : コリマイシンの前房内移行及び超音波の影響について. *臨床眼科*, **17** : 875, 1963. and personal communication.
 - 47) Wolinsky, E. and Hines, J. D. : Neurotoxic and nephrotoxic effects of colistin in patients with renal disease. *New Engl. J. Med.*, **266** : 759, 1962.

(1964年9月15日特別掲載受付)